



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto
etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham)
endlincher (Mullaca) sobre el granuloma inducido por
carragenina en ratas**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con
mención en Farmacología Experimental

AUTOR

Katherine Amalia ARAUCO PINAO

ASESOR

Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Arauco K. Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) endlincher (Mullaca) sobre el granuloma inducido por carragenina en ratas [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2016.

262
2
9(2)
59



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
UNIDAD DE POSGRADO



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR
AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN
FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL**

Siendo las 2:00 p.m. del 26 de enero de 2016 se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador y Calificador de tesis, presidido por el Dr. Américo Jorge Castro Luna e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor) Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel, Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate, Mg. Luis Miguel Visitación Félix Véliz, para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"EFECTO ANTIINFLAMATORIO Y ANALGÉSICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endlincher (MULLACA) SOBRE EL GRANULOMA INDUCIDO POR CARRAGENINA EN RATAS"** presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica KATHERINE AMALIA ARAUCO PINAO

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

A continuación el Jurado Examinador y Calificador de tesis procedió a la votación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Dieciséis (16) Bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Bachiller en Farmacia y Bioquímica KATHERINE AMALIA ARAUCO PINAO, el Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.

Siendo las 16:00 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 16:00 hrs. del 26 de enero de 2016.

Dr. Américo Jorge Castro Luna (P.P., D.E.)
Presidente

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P., T.C.)
Miembro -Asesor

Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel (P.P., T.P. 20H.)
Miembro

Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate (Aux. P.C.)
Miembro

Mg. Luis Miguel Visitación Félix Véliz (P.P., T.P. 20H.)
Miembro

Observaciones:

DEDICATORIA

A **Dios y a la Virgen María**, Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio y trabajo.

A mi **madrecita Eulalia y abuelita Virginia**, que con la sabiduría de Dios me has enseñado a ser quien soy hoy. Gracias por tu paciencia, por enseñarme el camino de la vida y por tu apoyo incondicional. Gracias por llevarme en tus oraciones porque estoy segura que siempre lo haces. Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre **Cesar**, este es un logro que quiero compartir contigo, quiero que sepas que ocupas un lugar especial en mi corazón.

A mi **abuelito Herculano (QEPD), tío Alberto (QEPD)**, a mamita **Andrea (QEPD)** por los ejemplos de perseverancia amor y constancia que les caracterizaron y me han infundido siempre, por el mejor ejemplo de modelo de vida y valor mostrado para salir adelante a pesar de las grandes dificultades.

A mis tíos **Esteban** y **Nimia** no bastarían palabras para agradecer todo el apoyo que me dieron, me enseñaron el deseo de superación, esfuerzo, sacrificio y triunfo por tener la mejor escuela de enseñanza laboral y por ser grandes gestores en el sector público y en mi vida personal.

A mi gran amor **Libio** por estar conmigo en aquellos momentos en que el estudio y el trabajo ocuparon mi tiempo y esfuerzo por todos los años que compartimos increíbles travesías y grandes dificultades de vida y ser parte de la historia de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi maestro, Dr. Jorge Arroyo Acevedo que en este andar por la vida, influyó con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida.

A todo el gran equipo de trabajo del Hospital Nacional Cayetano Heredia especialmente a Farmacia Dosis Unitaria a todos los amigos y colegas Farmacéuticos y personal técnico por ser un gran estímulo en mi vida profesional, por demostrarme que son más que un equipo de trabajo, somos una gran familia.

A la Congregación Misioneras Marianas – Mexicanas, a las Religiosas: Socorro, María del Pueblito, Irene, Luz, Yolanda, Carmen, Blanca, Julia, admirable la labor que realizan en las comunidades, mi eterna gratitud por abrirme la puerta de su corazón y ser mis guías espirituales.

A mi familia Pinao Jiménez y Arauco Vílchez fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada página de mi tesis.

Un agradecimiento sincero a Mg. José Valencia Chumpitaz por sus precisas sugerencias, quien con su dedicación y asesoría hicieron posible la culminación de este proyecto.

A todos mis amigos sin excluir a ninguno, mil gracias porque de una manera forman parte de lo que soy.

ÍNDICE

RESUMEN	vii
SUMMARY	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Justificación teórica	2
1.4 Justificación práctica	3
1.5 Objetivos	4
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Marco epistemológico de la investigación	5
2.2 Antecedentes de la investigación	5
2.3 Bases teóricas	6
2.4 La planta	11
III. METODOLOGÍA	15
3.1 Materiales y equipos	15
3.2 Inducción de la inflamación y el dolor	17
IV. RESULTADOS	22
4.1 Presentación de resultados	23
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES	38
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
IX. ANEXOS	47

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Flavonoides comunes en plantas medicinales y sus propiedades.	8
Tabla 2. Fenoles comunes en plantas medicinales y sus propiedades.	8
Tabla 3.- Operacionalización de variables.	13
Tabla 4.- Matriz de consistencia.	14
Tabla 5. Diseño experimental para la inducción de inflamación utilizando carragenina 1 %	18
Tabla 6. Diseño experimental para la inducción de inflamación utilizando el Carrete de Ruhnkorff	20
Tabla 7. Prueba preliminar cualitativa de los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (mullaca).	23
Tabla 8. Actividad antiinflamatoria en ratas y evaluación de la inflamación por acción de carragenina.	24
Tabla 9. Actividad antiinflamatoria en ratas y evaluación de la inflamación por acción de carragenina.	24
Tabla 10. Media de látex observado en suero al evaluar el efecto antiinflamatorio en ratas, con inducción de granuloma por carragenina.	27
Tabla 11. Media de elementos formes en el exudado del granuloma al evaluar el efecto antiinflamatorio en ratas con inducción por carragenina.	27
Tabla 12. Media de las características observadas en la biopsia de piel al evaluar el efecto antiinflamatorio en ratas con inducción por carragenina.	28
Tabla 13. Actividad analgésica en ratas y evaluación de dolor por el estímulo eléctrico a través del carrete de Ruhnkorff.	29
Tabla 14. Media del efecto analgésico a la primera hora, sobre el dolor inducido con electricidad usando el carrete de Ruhnkorff en ratas.	29
Tabla 15. Media del efecto analgésico a las ocho horas, sobre el dolor inducido con electricidad usando el carrete de Ruhnkorff en ratas.	29

Tabla 16. Media del peso del hígado al evaluar toxicidad a dosis única en ratones.	30
Tabla 17. Media del peso del riñón al evaluar toxicidad a dosis única en ratones.	30
Tabla 18. Evolución temporal del valor medio del peso corporal al evaluar toxicidad a dosis límite en ratones.	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Planta de Mullaca.	12
Figura 2. Estudio histopatológico de la piel de rata con inducción de granuloma	25
Figura 3. Estudio histopatológico de la piel de rata con inducción de granuloma	26
Figura 4. Evolución temporal de la media del peso corporal al evaluar toxicidad a dosis límite en ratones.	31
Figura 5.- Preparación del Extracto Etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Bentham) endlincher - (mullaca).	48
Figura 6.- Filtrado del Extracto Etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Bentham) endlincher - (mullaca).	48
Figura 7.- Marcha fitoquímica del Extracto Etanólico de <i>Muehlenbeckia</i> <i>volcánica</i> (Bentham) endlincher - (mullaca).	49
Figura 8.- Corte del lomo de la rata para comparar la actividad antiinflamatoria	49
Figura 9.- Vista de la zona dorsal y la nuca rasurada de la rata.	50
Figura 10.- Inducción de la inflamación utilizando la carragenina 1 %	50
Figura 11.- Administración del tratamiento con el extracto de mullaca	51
Figura 12.- Inducción del dolor utilizando el Carrete de Ruhnkorff	51
Figura 13.- Medida del impulso eléctrico	52
Figura 14.- Punción cardíaca.	52
Figura 15.- Prueba de látex en suero.	53
Figura 16.- Exudado de la rata	53
Figura 17.- Prueba de elementos formes del exudado	54
Figura 18.- Selección de grupos de estudio.	54
Figura 19.- Prueba de toxicidad en ratones el primer día.	55
Figura 20.- Control de peso de los ratones	55
Figura 21.- Evaluación del hígado y del riñón en el estado pos mortem del ratón	56

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) endlicher (mullaca).

Diseño: Experimental. **Lugar:** Facultades de Medicina y Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Metodología. **Material**

biológico: Extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica*, ratas y ratones.

Intervenciones: Las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* fueron recolectadas en Junín-Huancayo. La actividad antiinflamatoria fue evaluada *in vivo* usando el método de granuloma según Sedwicks, inducido por carragenina y en sangre, evaluándose por histopatología. Principales medidas de **resultados:** con el tratamiento del extracto a 50 mg/kg se observa una mayor reducción los elementos formes en sangre (linfocitos y monocitos), menor media del látex a 50 mg/kg, menor media en los hematíes y segmentados a 50 mg/kg en el exudado del granuloma, en marcadores de biopsia de piel el mejor efecto a 750 mg/kg, mejor efecto analgésico a las 8 horas a la dosis de 250 mg/kg, sin efectos tóxicos a la dosis de 2,000 mg/kg; y sin efectos adversos, al ser comparados con el control ($p < 0,05$). **Conclusión:** Se ha demostrado que el extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) endlicher - (mullaca) posee efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas y sin efecto tóxico en ratones.

Palabras clave: *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) endlicher - (mullaca), analgesia, carragenina, dolor, inflamación.

ABSTRACT

The present study aims to evaluate the antiinflammatory and analgesic effect of the ethanolic extract of volcanic Muehlenbeckia (Bentham) endlicher (mullaca). Experimental design. Place: Faculties of Medicine and Pharmacy and Biochemistry, Major National University of San Marcos, Lima, Peru. Methodology. Biological material: Ethanolic extract from leaves of volcanic Muehlenbeckia, rats and mice. Interventions: The leaves of volcanic Muehlenbeckia were collected in Junín-Huancayo. The anti-inflammatory activity was evaluated in vivo using the carrageenan-induced granuloma method according to Sedwicks and in blood, being evaluated by histopathology. Main measures of results: with the treatment of the extract at 50 mg / kg, there is a greater reduction in the blood forming elements (lymphocytes and monocytes), lower mean of latex at 50 mg / kg, lower mean in red blood cells and segmented at 50 Mg / kg in granuloma exudate, in skin biopsy markers the best effect at 750 mg / kg, better analgesic effect at 8 hours at the dose of 250 mg / kg, with no toxic effects at the dose of 2,000 mg / Kg; And no adverse effects, when compared with the control ($p < 0.05$). Conclusion: It has been demonstrated that the ethanolic extract of volcanic Muehlenbeckia (Bentham) endlicher - (mullaca) has anti - inflammatory and analgesic effect in rats and without toxic effect in mice.

Key words: Muehlenbeckia volcanica (Bentham) endlicher - (mullaca), analgesia, carrageenan, pain, inflammation.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática

El Perú, considerado el tercer país más mega diverso del planeta, ha efectuado importantes aportes de especies y variedades para el mundo gracias a los diversos pisos ecológicos y microclimas que presenta, contando con 84 zonas de vida de las 103 conocidas donde habría 50 mil especies vegetales (20% de las existentes en la Tierra) de las que 2,000 han sido utilizadas con fines curativos. Actualmente, esta riqueza de promisorios agentes terapéuticos vegetales aunada al conocimiento ancestral de su uso etnofarmacológico, constituye un valioso recurso por explotar adecuadamente mediante el desarrollo sostenible en beneficio de la humanidad y, especialmente, de las comunidades nativas que han preservado estos recursos hasta nuestros días.

Dada la importancia de las plantas medicinales y el creciente potencial que tienen, los gobiernos regionales a través de los Planes Estratégico Regionales de Exportación (PERX), han identificado algunas plantas medicinales y nutraceuticas como cultivos promisorios entre los que se encuentran, la mullaca. (Elena Li Pereyra, 2015 pág. 3).

(Valenzuela Y, Ramírez C & Bellolio E, 2012 pág. 633-636) mencionan que la inflamación está presente en un sin número de enfermedades afectando a diferentes órganos, así se encuentran a nivel subcorneal: enfermedad de Sneddon-Wilkinson, (Baquedano et al. 2014 pág. 115-120) lo indican en los ovarios y las trompas de falopio: enfermedad inflamatoria pélvica, (Seyman et al. 2014 pág. 261-267) en el endocardio: endocarditis, (Villalobos et al. 2012 pág. 151-158) expresan que en las enfermedades autoinmunes, el 23 % de pacientes con lupus presentan inflamación, (Zanazzi D 2014 pg. 66-76) lo revela en el síndrome antifosfolipídico, (Luján et al. 2014 pg. 37) lo explican en los intestinos: enfermedad de Crohn, (Bannura G, Barrera A & Melo C, 2014 pág. 259-263) lo enuncian en el colon: cáncer colorectal.

(Lopez M, Mongilardi N & Checkley W, 2014 pág. 94-99) señalan que en la actualidad la medicina admite la inflamación crónica en sus diferentes niveles, como una de las causas de enfermedades. (Solís & García V, 2014, pág. 322-328) mencionan que cuando la ciencia y los científicos han profundizado en la comprensión del origen de las enfermedades se ha entendido la relación entre inflamación y la etiología de las

enfermedades. (Beltrán et al, 2014 pág. 333-340) aducen que la inflamación es, ante todo, una respuesta a favor de la supervivencia tal como queda reflejado por el elevado riesgo de infecciones graves en individuos con deficiencias genéticas de los componentes principales del proceso inflamatorio: por ejemplo, la incapacidad para movilizar leucocitos al foco lesionado en los déficit de adhesión leucocitaria puede conducir a la muerte por infección. (Casado et al. 2010; pág. 897-905) manifiestan que el principal desencadenante de la inflamación es el reconocimiento de productos microbianos por receptores del sistema inmunológico innato. Este acontecimiento de reconocimiento molecular es; conceptualmente, bastante distinto del reconocimiento de aquellos compuestos por los receptores antigénicos de los linfocitos T y B81.

Motivo por el cual el presente estudio tiene como objetivo evaluar el Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlincher (mullaca) sobre el granuloma inducido por carragenina en ratas.

1.2. Formulación del problema

¿El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* tiene efecto antiinflamatorio y analgésico?

13. Justificación teórica

(Arroyo et al. 2010 pág. 153-160) mencionan que la *Bindes pilosa* contiene flavonoides y es conocido que los flavonoides tienen acciones antiinflamatorias *in vitro* o en modelos celulares que implican la inhibición de la síntesis y las actividades de diferentes mediadores pro - inflamatorios tales como eicosanoides, citoquinas, moléculas de adhesión y la proteína C – reactiva, (Sanhueza J & Valenzuela A 2012 pág. 71-85) manifiestan que entre las actividades moleculares de los flavonoides se incluyen la inhibición de factores de transcripción tales como NF – kappa B y activación de la proteína -1 (AP-1), a su vez (Granado A, 2010) alude como la activación del factor nuclear está relacionada con el factor eritroide 2 (Nrf2), y (Cortés et al, 2012 pág. 23) indican que también existe un papel de la glucógeno sintasa quinasa-3 beta en la respuesta inflamatoria causada por bacterias patógenas.

(Lara et al, 2014), manifiestan que la actividad antioxidante de los flavonoides de la dahlia resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además a la inhibición de oxidasas, como la lipooxigenasa (LO), la ciclooxigenasa (COX), la mieloperoxidasa (MPO), la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa (XO), evitando la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) in vivo, así como de hidroperóxidos orgánicos. Por otra parte, se ha podido conocer que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2 (FLA2), al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, la catalasa (CAT) y la superóxido dismutasa (SOD), (Ciappini et al 2013 pág. 45-51) expresan que los flavonoides interfieren en las reacciones de propagación de radicales libres y en su formación.

1.4. Justificación práctica

La importancia de esta investigación consiste en demostrar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) endlischer - (mullaca), sobre el granuloma inducido por carragenina al 1 % y sobre el dolor inducido por la descarga eléctrica mediante el Carrete de Ruhnkorff. Se pretende contribuir para el tratamiento natural de las enfermedades producidas que presentan procesos inflamatorios y dolor y disponer de alternativas para la elaboración de un producto de bajo costo, luego de confirmada su acción y una posterior formulación farmacéutica para ensayos clínicos.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Evaluar el efecto antiinflamatorio, analgésico y tóxico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) en ratas con inducción de granuloma y dolor.

1.5.2. Objetivos específicos

1.5.2.1. Determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a ratas con inducción de granuloma por carragenina.

1.5.2.2. Demostrar el efecto analgésico del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a ratas con inducción del dolor mediante el Carrete de Ruhnkorff.

1.5.2.3. Establecer el grado de toxicidad aguda del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a dosis única en ratones.

II. MARCO TEÓRICO

Existe una relación muy estrecha entre la composición fitoquímica de sustancias antioxidantes en las plantas y su acción antiinflamatoria, por cuanto se ha comprobado la relación existente entre las enfermedades inflamatorias con el estrés oxidativo.

Es conocida la relación existente entre las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (que provocan estrés oxidativo) con las enfermedades inflamatorias; por lo que extractos de plantas que presentan sustancias como flavonoides y polifenoles con capacidad antioxidante, en muchas ocasiones presentan efecto antiinflamatorio (García L, Rojo D, García L & Hernández M, 2002).

2.1. Marco epistemológico de la investigación

(Izaguirre 2014 pág. 127-144), Manifiesta que el interés por conocer las causas inmediatas o mediatas de algunos fenómenos está en dependencia de las potencialidades epistemológicas de cada generación o de cada persona. Cuando se poseen los instrumentos imprescindibles para conocer el desarrollo de un proceso, entonces se plantea con mayor fuerza la necesidad de ejecutar la búsqueda investigativa del mismo. Pero en otras ocasiones no existen las mínimas condiciones que posibilitan el conocimiento de algún hecho y en este caso la reflexión metodológica está muy limitada. En esos momentos pueden presentarse dos opciones: 1) renunciar definitivamente a la posibilidad de conocer la naturaleza del fenómeno en cuestión. 2) plantearse asumir los instrumentos epistemológicos necesarios para emprender tal búsqueda.

2.2. Antecedentes de investigación

(Mellado et al. 2012 pág. 1301-1304) en sus estudios de *Muehlenbeckia hastulata*, encontraron en la parte aérea taninos y flavonoides (rutina y epicatequina) y en las raíces antraquinonas: ácido crisofánico, emodina, rhein, hipericina y pseudohipericina. (Mellado et al, 2013 pág. 1767-1770), en su investigación de las hojas de *Muehlenbeckia hastulata*, aislaron tres antraquinonas del extracto de acetato de etilo (EtOAc) Para la

actividad de blanqueo de estos compuestos se secó al aire el material vegetal, extrayéndose dos veces con 2 litros de EtOAc; utilizando un agitador, durante 24 h por vez. El extracto obtenido se concentró a vacío para dar un residuo que pesó 56,27 g. Este extracto se cargó en un gel de sílice (0,063-0,200 de malla) y se fraccionó en columna ultrarrápida con una mezcla de hexano - gradiente de EtOAc (0 a 100%), se aislaron tres antraquinonas. Concluyéndose que *Muehlenbeckia hastulata*, contiene emodina y rhein y *Muehlenbeckia vulcanica* Meisn contiene antraquinona-O-glucósidos.

Sinche J (1956), al evaluar el contenido farmacognóstico y su efecto farmacológico aplicando la técnica de extracción etéreo clorofórmica en las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) “mullaca”, encontró glucósidos. Por otra parte, luego de la maceración procedió al filtrado y encontró saponinas, taninos, mucílagos, gomas, glucósidos y sustancias pépticas, con cloroformo y Cl_3Sb detectó la presencia de carotenoides, con alcohol de 75° encontró rutina. Concluyendo que por su acción sobre el sistema circulatorio disminuye la fragilidad capilar y por las saponinas su acción expectorante. (Erazo et al, 2002 pag. 9-10), evaluó la composición química y actividad farmacológica de la raíz y las partes aéreas de la planta, encontrándose flavonoides, epicatequina, rutina, emodina 8-glucósido. (Martínez G 1973 pag. 2-10); (Rodríguez et al 2014 pág. 95-108) indica que el género *Muehlenbeckia* tienen derivados de antraquinona, así *Muehlenbeckia vulcanica* Meisn contiene antraquinona-O-glucósidos, en *M. volcánica* Benth reporta la presencia de taninos, saponinas, rutina, resinas y compuestos antraquinónicos: ácido crisofánico y su glicósido, emodina y su glicósido y reína.

2.3. Bases teóricas

(Shigematsu et al 2003; pág. 10-17), explica que los flavonoides, productos secundarios de las plantas podrían ser esenciales para la fisiología normal en los seres humanos y los animales, pueden ser las vitaminas del próximo siglo. (Somova et al. 2003 pág. 299-305), manifiestan que los flavonoides pertenecen a los polifenoles y poseen propiedades antioxidantes, inhiben la expresión de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducida (NOSi), inhiben la tirosin y serin treonin quinasa, inhiben

el FI3Q y FI5Q, inhiben el mecanismo del ácido araquidónico, regula la expresión de MAIC-1, anti-inflamatorias, anti-mutagénicas y anticancerígenas, pueden inhibir las vías inflamatorias y podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. Además los fenoles inhiben la producción de óxido nítrico (ON), la 5 lipooxigenasa (5 LO) y capturan peroxinitrito, (Gonzales et al, 2011; pág. 331-362) y (Hoensch & Reinhard, 2012; pág. 2738-2740), explican que síndromes de deficiencia de flavonoides podrían ser dianas terapéuticas en el futuro, (Estrada R, Ubaldo D & Araujo A, 2012; pág. 375-384), calcula que la ingesta diaria de flavonoides contenidos en la dieta es de uno a dos gramos por día, dependiendo principalmente de los hábitos dietéticos. Su entrada en el cuerpo se lleva a cabo a través del tracto gastrointestinal y por tanto, este órgano, especialmente las células epiteliales de revestimiento están expuestos a concentraciones bastante altas de flavonoides.

(Justil H, Arroyo J & Valencia J. 2010 pág. 88-96) en sus estudios explican que la modulación de la respuesta carcinogénica por fitoquímicos naturales juega un papel importante en la prevención, la mitigación y el tratamiento de muchas enfermedades, especialmente en el cáncer colorrectal (CCR). Estudios revelaron que los flavonoides pueden inhibir la neoangiogénesis y aumentar la apoptosis dando lugar a efectos anticancerígenos y anti-mutagénicos, las plantas han desarrollado mecanismos antioxidantes para su evolución y para mantener su salud. Al igual que las vitaminas los flavonoides podrían desempeñar un nuevo papel para la salud humana, la prevención del cáncer y el bienestar.

(Zapata S, Piedrahita A & Rojano B, 2014 pág. 25-36), (Pan et al. 2011; pág. 32-45), expresan que el primer desafío en el futuro será la de definir las enfermedades degenerativas para las que los flavonoides pueden ser útiles. Este concepto podría aplicarse a la neoplasia intestinal y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, así como a trastornos neurodegenerativos y cardiovasculares crónicas, (Hoensch & Reinhard 2011; pág. 71-74), (Yang & Wang, 2010; pág. 931-934) enuncian que el segundo reto será desarrollar preparados flavonoides específicos para entregar estos compuestos a las estructuras de destino y de sus receptores. Si esto se puede lograr,

puede ser posible utilizar los flavonoides como herramientas para la prevención y el tratamiento, al igual que las vitaminas en el pasado.

Tabla 1. Flavonoides comunes en plantas medicinales y sus propiedades

Flavonoides	Propiedades
Genisteína	Antioxidante, inhibe la expresión de COX – 2, inhibe la expresión de NOSi, inhibidor de tirosin y serin treonina quinasas
Apigenina	Antioxidante, inhibe la expresión de COX – 2, inhibe la expresión de NOSi
Kanferol	Antioxidante, inhibe la COX - 1 inhibe la expresión de COX – 2, inhibe la expresión de NOSi
Biochanina	Antioxidante, inhibe la expresión de COX – 2, inhibe la expresión de NOSi inhibidor de tirosin y serin treonina quinasas
Formononetina	Antioxidante, inhibidor de serin treonina quinasas
Luteolina	Antioxidante, inhibidor de tirosin quinasas, inhibe la expresión de NOSi, inhibidor de FI3Q
Quercetina	Antioxidante, Inhibe el metabolismo del ácido araquidónico, es inhibidor de FI3Q y FI5Q, inhibe la expresión de NOSi, regula la expresión de MAIC-1.
Hipolaetina	Antioxidante, inhibidor de COX -1 y 5LO
Delfinidina	Antioxidante, inhibe la producción de NO
Miricetina	Antioxidante, inhibe la expresión de COX – 2, y de NOSi
Rutina	Antioxidante, Inhibe el metabolismo del ácido araquidónico, es inhibidor de FI3Q y FI5Q, inhibe la expresión de NOSi, regula la expresión de MAIC-1.
Miricetina 1	Antioxidante, inhibe la expresión de COX – 2, y de NOSi
Ramnosido	
Astilbina	Antioxidante
Hispidulina	Antioxidante
Escutellareína	Antioxidante

Fuente. Datos tomados de Somova (2003)

Tabla 2. Fenoles comunes en plantas medicinales y sus propiedades.

Fenoles	Propiedades
Pirogalol	Antioxidante, inhibidor de COX – 2
Eugenol	Antioxidante, inhibidor de COX – 2
Ácido cafeico	Antioxidante, inhibe la producción de ON, inhibe la 5 LO, captura peroxinitrito
Ácido cumárico	Antioxidante, inhibe la producción de ON
Ácido ferúlico	Antioxidante, inhibe la producción de ON
Ácido clorogénico	Antioxidante, captura peroxinitrito
Ácido siríngico	Antioxidante
Ácido vainillínico	Antioxidante
Ácido gentísico	Antioxidante, inhibidor de COX – 2
Ácido protocateq	Antioxidante,, inhibe NOSi

Fuente. Datos tomados de Shigematsu (2003)

Inflamación

Licastro et al, (2005) explica que la inflamación es una respuesta tisular inespecífica frente a las agresiones que amenazan su integridad. Se manifiesta como una reacción de la microcirculación, caracterizada principalmente por el desplazamiento de líquido y leucocitos desde el compartimiento sanguíneo al extravascular, involucrando una serie de cambios en un tejido que ha sido lesionado. Las clásicas manifestaciones locales de la inflamación son: tumor (aumento de tamaño de la región u órgano inflamado), rubor (enrojecimiento), calor (debido a mayor irrigación), dolor (irritación fibras sensitivas por el aumento de tensión dentro del foco inflamatorio y por mediadores de la inflamación) y alteración funcional. El proceso inflamatorio se inicia con una vasodilatación arteriolar, con la consiguiente hiperemia tisular e incremento de la permeabilidad celular. Seguidamente tiene lugar la marginación y adherencia de los leucocitos a las paredes de los vasos capilares, proceso mediado por selectinas e integrinas. Finalmente, los leucocitos abandonan el capilar por diapédesis. Este proceso permite la constitución del exudado inflamatorio, fluido rico en proteínas plasmáticas y fagocitos (leucocitos polimorfonucleares y monocitos-macrófagos) encargados de destruir los agentes vivos o restos celulares una vez fagocitados.

(Villalba E. 2014; pág. 2261-2265), (Portilla E, Muñoz W & Sierra C, 2014; pág. 35-43) definen la inflamación como proceso homeostático que actúa a nivel de tejido, ha sido formulada desde hace mucho tiempo, los conceptos fueron variando con el paso de las décadas. Recientemente y sólo con fines prácticos se ha propuesto el considerar la inflamación como la reacción del tejido vivo vascularizado a una agregación local. Lo que caracteriza al proceso inflamatorio en las formas biológicas superiores es la reacción de los vasos sanguíneos, que conduce al acúmulo de líquido y células sanguíneas. La respuesta inflamatoria en la fase aguda transitoria, se caracteriza por vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar. En la fase sub aguda se caracteriza por una prominente infiltración de leucocitos y fagocitos.

Algesia

(Reyes et al. 2011, pág. 118-134) mencionan que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en términos de tal daño. En su forma más benigna, nos avisa que algo no está bien, que debemos tomar medicamentos o ver al médico. En el peor de los casos, sin embargo, el dolor nos quita nuestra productividad y nuestro bienestar. El dolor es una percepción compleja que difiere enormemente entre los pacientes, aún entre los que parecen tener lesiones o enfermedades idénticas. El dolor se ha convertido en el trastorno universal, un tema de salud pública serio y costoso, y un desafío para la familia, amigos y proveedores médicos que deben dar apoyo al individuo que sufre las consecuencias físicas al igual que las emocionales del dolor.

(Valenzuela et al. 2011; pág. 356-360) indican que clásicamente se ha aceptado que la acción analgésica de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tiene lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (PGs) producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular, e impiden, por tanto, que los eicosanoides contribuyan con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas a aumentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores allí liberados: histamina y bradicinina. (Enciso & Arroyo, 2011; pág. 231-237) enuncian

que los fenoles además pueden tener efecto analgésico debido a que muchos de estos compuestos pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas.

2.4. La Planta

La clasificación sistemática, descripción botánica se hizo en el Museo de Historia Natural del Perú. (Anexo N° 1)

Sistemática

División: Fanerógamas

Subdivisión: Angiospermas

Clase: Dicotiledóneas

Sub-clase: Arquiclamídeas

Orden: Polygonales

Familia: Polygonáceas

Género: Muehlenbeckia

Especie: Muehlenbeckia volcánica

Descripción botánica: Pequeño arbusto que crece preferentemente en las alturas andinas, es lampiño, muy ramoso y semitrepador, tiene hojas casi orbiculares de color verde intenso. Florece en el mes de noviembre.

Piso ecológico: Crece en la sierra entre 1,500 y 4,500 m.s.n.m. Se desarrolla en terrenos secos entre las rocas y piedras volcánicas, derivando de allí su nombre.

Antecedentes históricos: La mullaca es una planta, cuyo nombre es de origen aymara, ya que se desarrolló en zonas donde se asentaron grandes culturas como Wari, Tiahuanaco. La flor de esta especie posee un tinte de color azul oscuro que se utilizó desde épocas milenarias para teñir las fibras que se emplearon en la confección de textiles, también fue utilizada con fines medicinales para curar el afta, combatir el asma y controlar la fiebre.

Sinche Justo. (1956).



Figura 1. PLANTA DE MULLACA

Tabla 3.- Operacionalización de variables.

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	INDICADOR	UNID. DE MEDIDA
VARIABLES DEPENDIENTES	Inflamación: proceso fisiológico, defensivo natural del organismo ante agresiones del medio, presentando signos: dolor, calor, rubor y edema y pérdida de funcionalidad. (Villalba, 2014)	La administración de carragenina por vía oral produce efecto inflamatorio primero por el trauma de la inyección, luego por un proceso mediado por autacoides, aminas vasoactivas cininas, PGE1, PGE2 y PGF2 (SCF, 2003)	Elementos celulares pro-inflamatorios. Exudado en el granuloma Alteración histopatológica	Nº mL Ausencia de granulomas Ausencia de lesión
	Dolor: experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma (Ibarra E, 2006 pag. 65-72)	El estímulo eléctrico a través del Carrete de Ruhnkorrff produce efecto doloroso por las descargas eléctricas de diferente voltaje	Cambios conductuales Levantar las patas/brincos	Nº de veces de chillidos del ratón Nº de veces brincos del ratón
			Lamer las patas	Nº de veces lamidos del ratón
VARIABLE INDEPENDIENTE	Extracto etanólico de las hojas de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Bentham) Endlicher (mullaca).	Cinco kg de las hojas recolectados fueron licuados con etanol, filtrados y trasvasados el contenido para desecarlo y extraer el contenido.	Extracto etanólico de las hojas de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Bentham) Endlicher (mullaca).	mg/kg de peso corporal

Tabla 4.- Matriz de consistencia.

ASPECTOS GENERALES	PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA
<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Efecto Inflamatorio inducido en ratas</p>	<p>En la actualidad la medicina admite la inflamación crónica, en sus diferentes niveles, como una de las causas de enfermedades.</p> <p>Cuando la ciencia y los científicos han profundizado en la comprensión del origen de las enfermedades se ha entendido la relación entre inflamación y la etiología de las enfermedades</p>	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el efecto antiinflamatorio, analgésico y tóxico del extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benthan) endlicher (mullaca) en ratas con inducción de granuloma y dolor. <p>Objetivo específico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benthan) endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a ratas con inducción de granuloma por carragenina. - Demostrar el efecto analgésico del extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benthan) endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a ratas con inducción del dolor mediante el Carrete de Ruhnkorff. - Establecer el grado de toxicidad aguda del extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benthan) endlicher (mullaca) al ser administrado por vía oral a dosis única en ratones. 	<p>El extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> (Benthan) endlicher (mullaca) administrado por vía oral, tiene efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas con granuloma inducido por carragenina y el dolor inducido por el Carrete de Ruhnkorff.</p>	<p>Se utilizaron 2 modelos de inducción uno para la inflamación y otro para el dolor 1) Carragenina al 1 % en dosis de ml y 2) el Carrete de Ruhnkorff, respectivamente</p> <p>Tratamiento estadístico:</p> <p>Se utilizaron las pruebas de ANOVA, Student, DMS y SPSS</p> <p>Consideraciones éticas:</p> <p>Se aplicó la eutanasia, usando pentobarbital, en dosis de 100 mg/kg (Morton et al 1985, pág. 431).</p> <p>Se sacrificó por dislocación cervical.</p>

III. METODOLOGÍA

Tipo: Experimental

Diseño: Para el modelo de inducción de inflamación se conformaron 7 grupos de ratas, correspondiendo al blanco, control, 2 estándares (Diclofenaco y Dexametasona) y 3 con la muestra a investigar en dosis de 50, 250 y 750 mg/kg del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endlicher.

Para el modelo de inducción del dolor se conformaron 7 grupos de ratas, correspondiendo al blanco, control, 2 estándares (Diclofenaco y Tramadol) y 3 con la muestra a investigar en dosis de 50, 250 y 750 mg/kg del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) Endliche

Unidad de análisis: para la inflamación y el dolor se utilizaron ratas machos, cepa Holtzman y para el efecto tóxico ratones machos cepa Balb C-53.

1) Carragenina al 1 % en dosis de 2 mL

2) Carrete de Ruhnkorff

Tratamiento estadístico

Se utilizaron las pruebas de ANOVA, Tde Student, DMS, SPSS y Probits

Consideraciones éticas

Se aplicó la eutanasia, haciendo uso de pentobarbital, en dosis de 100 mg/kg, Morton & Griffiths (1985).

3.1. Materiales y equipos

3.1.1. Material biológico

Se utilizó ratas machos, cepa Holtzman, de 2 meses de edad, con peso aproximado de 200 g \pm 20 g de peso corporal, procedentes del Bioterio del Instituto Nacional de Salud - MINSA ubicado en Chorrillos, las cuales fueron acondicionadas en el Bioterio de la Facultad de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con condicionamiento previo de 48 horas, con agua y alimentos *ad libitum*, ciclo luz-día de 12 horas y temperatura de 22 a 26 °C. También se utilizaron ratones cepa Balb C-53, machos, de 1 mes de edad, de 25gr \pm 2.5g de peso corporal, procedentes del Bioterio del

Instituto Nacional de Salud – MINSA ubicado en Chorrillos, los cuales fueron acondicionados en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con condicionamiento previo de 48 horas, con agua y alimentos *ad libitum*, ciclo luz-día de 12 horas y temperatura de 22 a 26 °C. Se tuvo en cuenta las normas y procedimientos éticos para el manejo de animales de laboratorio establecidos internacionalmente, National Research Council (1996).

Las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca), fueron licuadas con alcohol etílico de 96°, se dejó macerar por 7 días en frasco ámbar de boca ancha, agitándolo diariamente, después se filtró y la solución alcohólica fue concentrada por evaporación a temperatura no mayor de 40 °C; hasta obtener un residuo a peso constante llamándosele extracto seco etanólico.

3.1.2. Material de laboratorio

Embudos, fiolas, jeringas, pipetas, probetas, vasos, etc.

3.1.3. Equipos

- Sonda metálica para administración oral
- Balanza sensible al 0,1 g Metler
- Balanza analítica sensible al 0,001 g Belnet
- Estufa de aire circulante de precisión Thelco
- Centrífuga International Company
- Estuche de disección
- Cronómetro Seiko
- Coulter Counter

3.1.4. Material farmacológico y reactivos

3.1.4.1. Reactivos

- Carragenina lambda, Sigma

- Cloruro de sodio QP, Sigma
- Alcohol 96° (etanol)
- Tricloruro de hierro
- Reactivo de Shinoda
- Diclofenaco Genérico Genfar 50 mg tableta
- Dexametasona Genérico Genfar 4 mg tableta
- Tramadol Genérico Genfar tableta
- Agua destilada

3.1.5. Preparación de los animales

Los animales fueron mantenidos en jaulas de crianza, con un ciclo de luz-oscuridad 12-12 a una temperatura ambiental entre 22 - 26 °C. De igual manera recibieron una dieta balanceada para roedores preparada en la Universidad Agraria de la Molina y agua *ad libitum*, condiciones equivalentes para el total de los animales durante la experimentación, luego sometidos a una semana de adaptación al ambiente del bioterio.

3.2. Inducción de la inflamación y el dolor

La inducción de la inflamación y el dolor se realizó mediante modelo experimental.

3.2.1 Modelo experimental

3.2.1.1. Inducción de la inflamación utilizando carragenina 1 %

Modelo de experimentación con Inducción de granuloma según Técnica de (Sedgwick et al. 1983 pag. 483-495).

a. Administración de fármacos estándares y extracto etanólico de hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) endlicher.

Se utilizaron 42 ratas Holtzman, machos, de 2 meses de edad, de 200 g \pm 20 g de peso corporal, distribuidas aleatoriamente en siete grupos de seis animales cada uno, y se consideró el siguiente diseño experimental:

Tabla 5. Diseño experimental para la inducción de inflamación utilizando carragenina 1 %

Grupo	Muestra	Tratamiento
1	6	Blanco
2 control	6	Carragenina 2 mL al 1% al cuarto día.
3	6	Carragenina 2 mL al 1% + 50 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
4	6	Carragenina 2 mL al 1% + 250 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
5	6	Carragenina 2 mL al 1% + 750 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
6	6	Diclofenaco 50 mg/Kg de peso corporal los cuatro días.
7	6	Dexametasona 4 mg/Kg de peso corporal los cuatro días.

Las administraciones fueron: 8:00 a.m 2:00 p.m y 8:00 p.m

Para el estudio del proceso inflamatorio por el método del granuloma inducido por carragenina se realizó el siguiente procedimiento: se empleó una modificación de la técnica descrita por (Sedgwick & Lees, 1986; pág. 3-4), el primer día de la experiencia los animales son rasurados en la zona dorsal y la nuca, el área rasurada se desinfectó e inyectó por vía sub cutánea 20 ml de aire; el día tres de la experiencia se inyectó nuevamente 10 ml de aire; al cuarto día se inyectó en la bolsa 2 ml de una solución de carragenina al 1 %. El extracto y los estándares farmacológicos fueron administrados por vía oral durante los cuatro días iniciándose el, se evaluó la formación de granulomas.

3.2.1.1.1. Evaluación del exudado

Seis horas después de la última administración (séptimo día) se sacrifican los animales. Procediéndose a la extracción del exudado inflamatorio. Con ayuda de una jeringa se recogió el exudado inflamatorio, midiéndose el volumen y manteniéndolos en tubos a temperatura bajo cero, se lavó la cavidad con 1 ml de solución salina heparinizada, que se recoge y se une con el exudado anteriormente extraído: Una alícuota del exudado extraído se usó para la cuantificación de leucocitos. El resto se centrifugó a 2500 rpm a 4 ° C por 15 minutos, recogiendo el sobrenadante. El indicador es la presencia de leucocitos.

3.2.1.1.2. Estudio histológico

(Samudram et al. 2008 pag. 308-314), una vez sacrificados los animales al administrar pentobarbital 100 mg/kg, se procedió a realizar cortes del granuloma 0,5 x 1,0 cm de espesor, los que fueron fijados en formol neutro al 10 %, siendo seccionados para inclusión en porciones de 2 mm de espesor; posteriormente, se efectuó cortes con micrótopo, en un espesor de 3 a 5 micras, para luego ser coloreados con HE (hematoxilina-eosina) y revisados con microscopio óptico. **El indicador es la presencia de polimorfonucleares.**

3.2.1.1.3. Inducción del dolor utilizando el Carrete de Ruhnkorff

Modelo de experimentación con inducción del dolor por el estímulo eléctrico a través del Carrete de Ruhnkorff.

El dolor fue inducido por estímulo eléctrico con el siguiente procedimiento: antes de administrar los extractos de *Muehlenbeckia volcánica* se determinó la medida del voltaje eléctrico que estimulará a cambios conductuales específicos como lamido de patas, brinco y chillido frente al impulso provocado, después de una hora de haber administrado los fármacos (Diclofenaco 50 mg tableta, Tramadol 50 mg tableta) y los extractos de *Muehlenbeckia volcánica* en sus diferentes dosis se tomó nuevamente la medida del voltaje y la siguiente toma se efectuó ocho horas después. **El indicador es el lamido de patas.**

Tabla 6. Diseño experimental para la inducción del dolor utilizando el Carrete de Ruhnkorff

Grupo	Muestra	Tratamiento
1	6	Blanco
2 control	6	Carragenina 2 mL al 1% al cuarto día.
3	6	Carragenina 2 mL al 1% + 50 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
4	6	Carragenina 2 mL al 1% + 250 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
5	6	Carragenina 2 mL al 1% + 750 mg/Kg de extracto etanólico de <i>Muehlenbeckia volcánica</i> al cuarto día.
6	6	Diclofenaco 50 mg/Kg de peso corporal los cuatro días.
7	6	Tramadol 50 mg/Kg de peso corporal los cuatro días.

3.2.3. Toxicidad aguda oral OMS (2011)

La evaluación se realizó mediante la determinación de la Dosis Letal 50, se utilizaron 24 ratones machos cepa Balb C-53, entre 20 y 34 g. Se mantuvieron en un cuarto a temperatura controlada, se les estandarizó su alimentación y agua *ad libitum*, la administración del extracto fue por vía oral con ayuno previo de 14 horas, se formaron grupos experimentales y de control de manera aleatoria, a quienes se les administró el extracto a dosis de 1,000 y 2,000 mg/kg de peso y un grupo de control con solución salina.

Los animales fueron observados constantemente durante las primeras 24 horas y diariamente en un período de 14 días, registrando cualquier síntoma tóxico. Al final de este período se procedió al sacrificio por dislocación cervical, para realizar la necropsia se efectuó un examen macroscópico y microscópico del riñón e hígado. El valor de la dosis letal 50 se estimó mediante el método estadístico de Probits.

3.2.4. Análisis estadístico

Los resultados son expresados en promedios (o medias) para todas las mediciones obtenidas. Se realizó la prueba de t de Student para datos pareados, el ANOVA para las comparaciones múltiples de grupos (tratamientos), el test DMS (o DLS) para estadísticas descriptivas y variación porcentual. Se fijó un nivel de confianza de 95 % ($p < 0.05$ %). Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el paquete informático Software

Package for Social Sciences (SPSS) versión 15. Para la determinación de la DL50 la prueba de Probits.

3.2.5. Tratamiento estadístico de datos

Los datos utilizados para la determinación de la eficacia del extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica*, tanto en su acción antiinflamatoria como analgésica fueron aplicados a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{CONTROL} - \text{TRATAMIENTO}}{\text{CONTROL}} \times 100$$

CONTROL:

Para la determinación de la actividad antiinflamatoria se utilizaron los valores dados por la solución de dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50mg/kg de peso corporal.

Para la determinación de la actividad analgésica se utilizaron los valores dados por tramadol 50 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg de peso corporal.

TRATAMIENTO: Se consideraron los valores que dieron las tres dosis de extracto utilizado: 50 mg/kg, 250 mg/kg y 750 mg/kg de peso.

3.2.6 Consideraciones éticas

Morton & Griffiths (1985), indica con relación a las consideraciones éticas, y en cumplimiento a lo establecido en la experimentación con animales, el trató será con cuidado, con el fin de evitarles dolor y angustia y, para sacrificarlos, aplicarle la eutanasia, haciendo uso de pentobarbital, en dosis de 100 mg/kg.

IV. RESULTADOS

El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) administrado por vía oral presenta efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas. (Tab.1 y 2).

HO: El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) administrado por vía oral no presenta efecto antiinflamatorio ni analgésico en ratas.

H1: El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher (mullaca) administrado por vía oral presenta efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas.

Considerando el valor $p \leq 0,05$ del análisis de varianza de los datos obtenidos al evaluar la inflamación y dolor: se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.

4.1. Presentación de Resultados

Los hallazgos del estudio fitoquímico preliminar muestran la presencia de grupos aminos libres, taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, quinonas, terpenos y/o esteroides. (Tabla 7)

Tabla 7. Prueba preliminar cualitativa de los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca).

PRUEBA DE CARACTERIZACIÓN	METABOLITO SECUNDARIO	RESULTADO
Reacción de la ninhidrina	Grupos aminos libres	(+)
Reacción de la gelatina	taninos	(++)
Reacción con cloruro férrico	Compuestos fenólicos	(+++)
Reacción de Shinoda	Flavonoides	(++)
Reacción de Borntrager	Quinonas	(+)
Reacción de Lieberman Buchard	Terpenos y/o esteroides	(+)
Reacción de Haeger	Alcaloides	(-)
Reacción de Mayer	Alcaloides	(-)
Reacción de Dragendorff	Alcaloides	(-)
Reacción de espuma	Saponinas	(-)

Se observa mayor presencia de compuestos fenólicos, taninos y flavonoides.

Negativo = (-); Positivo = (+); Muy Positivo = (++); Altamente Positivo = (+++)

Tabla 8. Actividad antiinflamatoria en ratas y evaluación de la inflamación por acción de carragenina. Media de elementos formes en sangre.

Variables	Tratamiento	Media \pm Error Estándar	Grado de variación
Leucocitos	Control	100 \pm 0,05	
	Diclofenaco	100 \pm 0,05	100,00
	Dexametasona	100 \pm 0,05	100,00
	Mullaca 50	100 \pm 0,05	100,00
	Mullaca 250	100 \pm 0,05	100,00
	Mullaca 750	100 \pm 0,05	100,00
Abastionados	Control	1,83 \pm 0,05	
	Diclofenaco	0,00 \pm 0,05	0,00
	Dexametasona	0,00 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 50	0,00 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 250	0,33 \pm 0,05	545,54
	Mullaca 750	0,00 \pm 0,05	0,00
Segmentados	Control	31,33 \pm 0,05	
	Diclofenaco	6,67 \pm 0,05	469,71
	Dexametasona	78,67 \pm 0,05	39,82
	Mullaca 50	30,33 \pm 0,05	103,29
	Mullaca 250	29,67 \pm 0,05	105,59,78,32
	Mullaca 750	40,00 \pm 0,05	

Tabla 9. Actividad antiinflamatoria en ratas y evaluación de la inflamación por acción de carragenina. Media de elementos formes en sangre.

Variables	Tratamiento	Media \pm Error Estándar	Grado de variación
Eosinófilos	Control	0,17 \pm 0,05	
	Diclofenaco	0,00 \pm 0,05	0,00
	Dexametasona	0,67 \pm 0,05	25,37
	Mullaca 50	0,00 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 250	0,67 \pm 0,05	25,37
	Mullaca 750	0,00 \pm 0,05	0,00
Monocitos	Control	10,67 \pm 0,05	
	Diclofenaco	2,50 \pm 0,05	426,80
	Dexametasona	2,67 \pm 0,05	399,62
	Mullaca 50	4,33 \pm 0,05	246,42
	Mullaca 250	8,33 \pm 0,05	128,09
	Mullaca 750	9,67 \pm 0,05	110,34
Linfocitos	Control	39,33 \pm 0,05	
	Diclofenaco	7,50 \pm 0,05	524,40
	Dexametasona	1,33 \pm 0,05	2957,14
	Mullaca 50	32,00 \pm 0,05	122,90
	Mullaca 250	44,33 \pm 0,05	88,72
	Mullaca 750	50,33 \pm 0,05	78,14

Después de la administración del tratamiento se observa mayor disminución de la media en los segmentados a 250 mg/kg y linfocitos y monocitos a 50 mg/kg, dosis en que reducen mejor los elementos formes de sangre, con un valor de $p < 0.05$

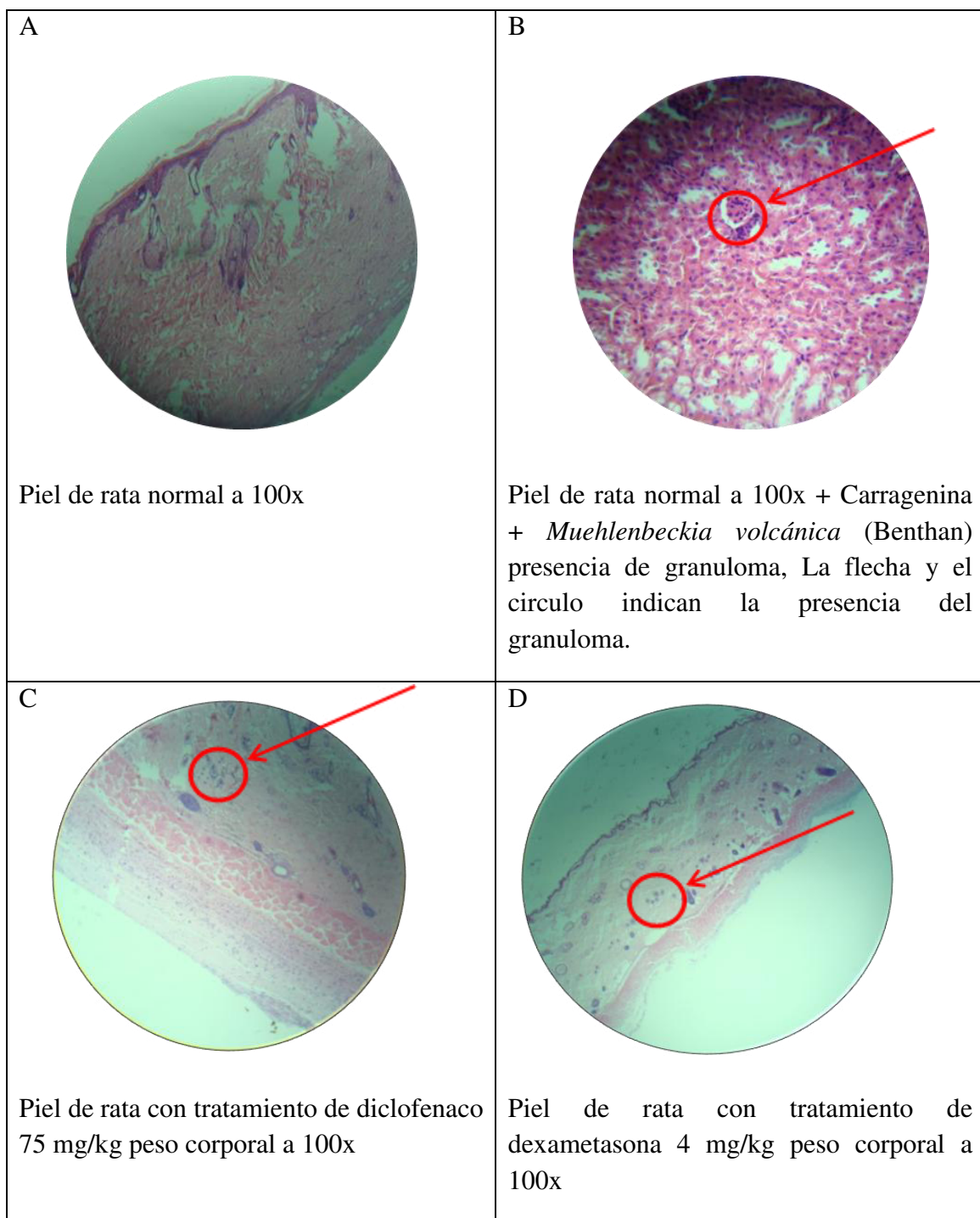


Figura 2. Estudio histopatológico de la piel de rata con inducción de granuloma.

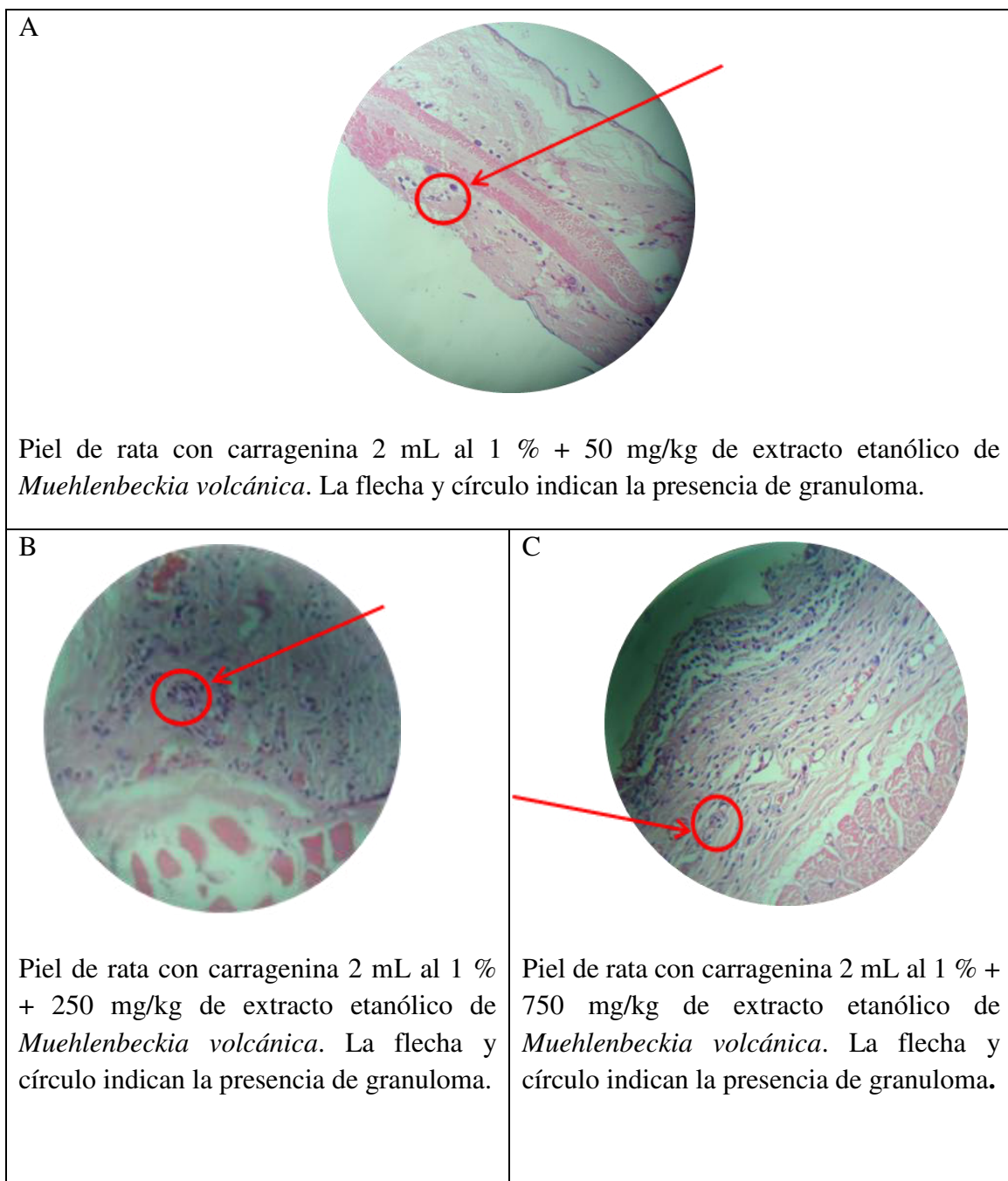


Figura 3. Estudio histopatológico de la piel de rata con inducción de granuloma.

Tabla 10. Media de látex en suero.

Variables	Tratamiento	Media \pm Error Estándar	Grado de variación
Latéx	Control	1,17 \pm 0,05	
	Diclofenaco 50 mg/kg	0,50 \pm 0,05	234,00
	Dexametasona 4 mg/kg	1,00 \pm 0,05	117,00
	Mullaca 50 mg/kg	0,83 \pm 0,05	140,96
	Mullaca 250 mg/kg	1,00 \pm 0,05	117,00
	Mullaca 750 mg/kg	1,00 \pm 0,05	117,00

Después de la administración del tratamiento se aprecia que es menor en la concentración de 50 mg/kg, siendo la dosis que reduce más la inflamación.

Tabla 11. Media de elementos formes en el exudado del granuloma.

Variables	Tratamiento	Media \pm Error Estándar	Grado de variación
Exudado: Hematíes	Control	0,00 \pm 0,05	
	Diclofenaco 50 mg/kg	0,00 \pm 0,05	0,00
	Dexametasona 4 mg/kg	0,17 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 50 mg/kg	0,33 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 250 mg/kg	0,50 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 750 mg/kg	1,00 \pm 0,05	0,00
Exudado: Segmentados	Control	0,00 \pm 0,05	
	Diclofenaco 50 mg/kg	0,00 \pm 0,05	0,00
	Dexametasona 4 mg/kg	0,00 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 50 mg/kg	0,00 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 250 mg/kg	0,33 \pm 0,05	0,00
	Mullaca 750 mg/kg	0,33 \pm 0,05	0,00

Se aprecia disminución de la media de hematíes en la concentración de 50 mg/kg y segmentados en la concentración 50 mg/kg.

Tabla 12. Media de características observadas en la biopsia de piel.

Variables	Tratamiento	Media \pm		Grado de Variación
		Error	Estándar	
Biopsia: dermis: Inflamación	Control	1,00 \pm 0,05		
	Diclofenaco 50 mg/kg	0,83 \pm 0,05		120,48
	Dexametasona 4 mg/kg	0,50 \pm 0,05		200,00
	Mullaca 50 mg/kg	1,00 \pm 0,05		100,00
	Mullaca 250 mg/kg	0,83 \pm 0,05		120,48
	Mullaca 750 mg/kg	0,83 \pm 0,05		120,48
Biopsia: Tejido conectivo, Inflamación	Control	1,67 \pm 0,05		
	Diclofenaco 50 mg/kg	1,00 \pm 0,05		167,00
	Dexametasona 4 mg/kg	0,67 \pm 0,05		249,25
	Mullaca 50 mg/kg	1,33 \pm 0,05		125,56
	Mullaca 250 mg/kg	1,50 \pm 0,05		111,33
	Mullaca 750 mg/kg	1,00 \pm 0,05		167,00
Biopsia: Tejido conectivo, polimorfonucleares	Control	0,33 \pm 0,05		
	Diclofenaco 50 mg/kg	0,17 \pm 0,05		194,11
	Dexametasona 4 mg/kg	0,00 \pm 0,05		0,00
	Mullaca 50 mg/kg	0,00 \pm 0,05		0,00
	Mullaca 250 mg/kg	0,67 \pm 0,05		49,25
	Mullaca 750 mg/kg	0,00 \pm 0,05		0,00

Se aprecia disminución del proceso inflamatorio en la dermis a 250 y 750 mg/kg, en el tejido conectivo a 750 mg/kg, y menor presencia de polimorfonucleares a 50 y 750 mg/kg. En marcadores de biopsia de piel el mejor efecto se da a 750 mg/kg.

Tabla 13. Actividad analgésica en ratas y evaluación de dolor por el estímulo eléctrico a través del carrete de Ruhnkorff.

Media basal del efecto analgésico sobre el dolor.

Variable	Tratamiento	Media basal ± Error Estándar
Basal	Carragenina 2 ml/kg	5,8 ± 0,05
	Diclofenaco 50 mg/kg	5,9 ± 0,05
	Tramadol 5 mg/kg	6 ± 0,05
	Mullaca 50 mg/kg	5,8 ± 0,05
	Mullaca 250 mg/kg	4,9 ± 0,05
	Mullaca 750 mg/kg	4,5 ± 0,05

Lectura al inicio de la prueba con el carrete de Ruhnkorff

Tabla 13. Media del efecto analgésico a la primera hora.

Variable	Tratamiento	Media basal ± Error Estándar
1 h	Carragenina 2 mL/kg	5,3 ± 0,05
	Diclofenaco 50 mg/kg	1,9 ± 0,05
	Tramadol 5 mg/kg	3,3 ± 0,05
	Mullaca 50 mg/kg	3,3 ± 0,05
	Mullaca 250 mg/kg	3 ± 0,05
	Mullaca 750 mg/kg	2,8 ± 0,05

A la hora en la dosis de 750 mg/kg el efecto analgésico es mejor.

Tabla 15. Media del efecto analgésico a las ocho horas.

Variable	Tratamiento	Media basal ± Error Estándar
8 h	Carragenina 2 mL/kg	5,2 ± 0,05
	Diclofenaco 50 mg/kg	1,5 ± 0,05
	Tramadol 5 mg/kg	2,4 ± 0,05
	Mullaca 50 mg/kg	2,7 ± 0,05
	Mullaca 250 mg/kg	2,4 ± 0,05
	Mullaca 750 mg/kg	2,7 ± 0,05

A las ocho horas el efecto es mayor a 250 mg/kg, siendo estas la dosis de mejor efecto analgésico.

ACTIVIDAD TÓXICA EN RATONES

Tabla 16. Media del peso de hígado al evaluar toxicidad a dosis única en ratones.

Órgano	Tratamiento	Media ± Error Estándar
Hígado	Suero fisiológico 5 mL/kg	1,7 ± 0,05
	Mullaca 1000 mg/kg	1,62 ± 0,05
	Mullaca 2000 mg/kg	1,5 ± 0,05

No se observa variación en la media del peso del hígado.

Tabla 17. Media del peso de riñón al evaluar toxicidad a dosis única en ratones.

Organo	Tratamiento	Media ± Error Estándar
Riñón	Suero fisiológico 5 mL/kg	0,30 ± 0,05
	Mullaca 1000 mg/kg	0,47 ± 0,05
	Mullaca 2000 mg/kg	0,45 ± 0,05

No se observa variación en la media del peso del riñón.

Tabla 18. Evolución temporal de la media del peso corporal al evaluar toxicidad.

Tiempo días	Control peso g	Con Mullaca 1000 mg/kg peso. ± Error estándar	Con Mullaca 2000 mg/kg peso. ± Error estándar
0	29,00 ± 0,05	28,80 ± 0,05	27,60 ± 0,05
1	28,70 ± 0,05	28,60 ± 0,05	27,40 ± 0,05
2	29,30 ± 0,05	29,20 ± 0,05	27,60 ± 0,05
3	30,30 ± 0,05	31,00 ± 0,05	28,60 ± 0,05
4	29,70 ± 0,05	30,80 ± 0,05	28,80 ± 0,05
5	29,70 ± 0,05	30,80 ± 0,05	29,20 ± 0,05
6	28,30 ± 0,05	30,60 ± 0,05	30,00 ± 0,05
7	28,70 ± 0,05	30,80 ± 0,05	29,80 ± 0,05
8	29,90 ± 0,05	28,00 ± 0,05	31,40 ± 0,05
9	29,80 ± 0,05	28,00 ± 0,05	30,80 ± 0,05
10	30,20 ± 0,05	27,70 ± 0,05	30,60 ± 0,05
11	30,00 ± 0,05	27,00 ± 0,05	31,00 ± 0,05
12	30,80 ± 0,05	27,00 ± 0,05	31,80 ± 0,05
13	31,00 ± 0,05	26,70 ± 0,05	31,60 ± 0,05
14	30,60 ± 0,05	26,30 ± 0,05	30,60 ± 0,05

No se observa variación en la media del peso de los ratones.

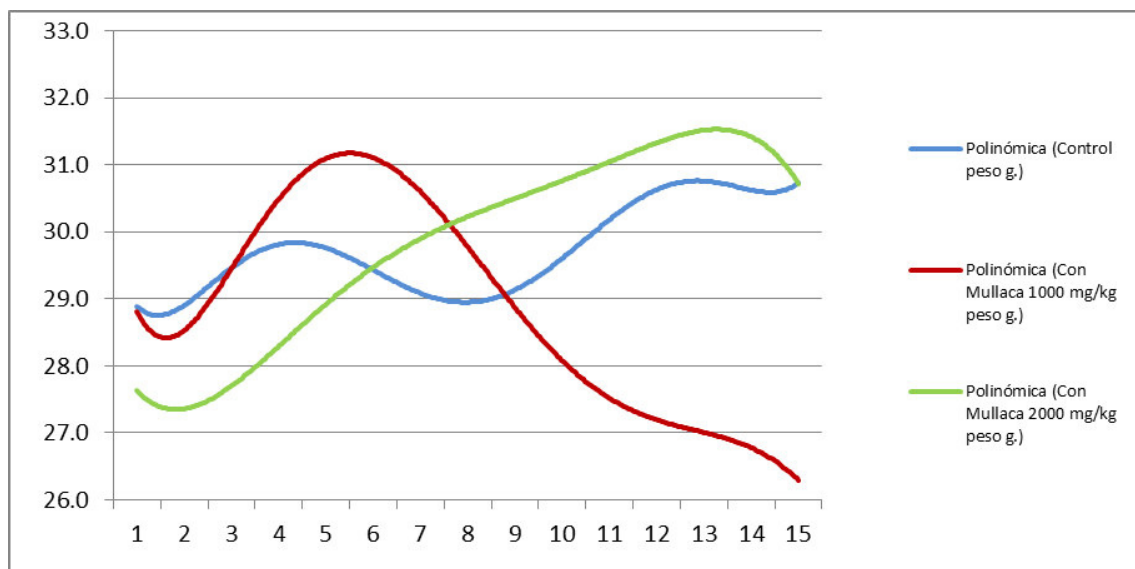


Figura 4. Evolución temporal de la media del peso corporal al evaluar toxicidad. La variación es nula a 2000 mg/kg.

4.2. HISTOLOGÍA DE LA PIEL CON INDUCCIÓN DE GRANULOMA

Con tratamiento de extracto de 50 mg/kg: se aprecia una área de zona de lisis y separación de sub dermis a todo lo largo de la lámina, aislando folículos pilosos, gran bula, lisis sub dérmica que ha separado dermis del tejido conjuntivo ampliamente, apariencia de ampolla, muy fina separación en el tejido colágeno lineal y sub epidérmico sin inflamación, piel aparentemente papilomatosa con lisis sub epidérmica en el ápice.

Con tratamiento de extracto de 250 mg/kg: se observa un área de lisis lineal en dermis, discreta dermolisis lineal sin inflamación, área de lisis de tejido colágeno con zona de descamación y pérdida de capa cornea por defecto de corte, zona bulosa.

Con tratamiento de extracto de 750 mg/kg: se distingue discreta subepidermolisis, microlisis sub dérmica, epidermolisis, lisis regular sin alteración inflamatoria, zona de lisis sub epidérmica (ampolla),

V. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación ha demostrado que el extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca), presentó efecto antiinflamatorio y analgésico en ratas. Estos hallazgos son explicados a continuación de la siguiente manera:

El estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca), ha revelado la presencia de mayor cantidad de compuestos fenólicos, seguido por taninos, flavonoides y terpenos (Tabla 5); lo que concuerda con lo reportado por Enciso et al. (2008) pág. 3-4; que descubrieron polifenoles en las hojas de la planta, Erazo S, Muñoz O, García R & Lemus I, (2002) evaluando la composición química de la raíz y las partes aéreas de la planta, hallaron flavonoides, epicatequina, rutina, emodina 8-glucósido. El género *Muehlenbeckia* tienen derivados de antraquinona, así *Muehlenbeckia volcánica* Meisn contiene antraquinona-O-glucósidos, en *Muehlenbeckia volcánica* Benthham reporta la presencia de taninos, saponinas, rutina, resinas y compuestos antraquinónicos: ácido crisofánico y su glicósido, emodina y su glicósido y reina. Martinol G (1973) Así como terpenos Rodriguez et al (2014).

(Torres & Guinand, 2013; pág. 372-386), en sus investigaciones indican que los polifenoles pueden tener capacidad antioxidante con potenciales beneficios para la salud y podrían reducir el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares y cáncer. (Arranz et al. 2009 pag. 7298) explican que en el cuerpo humano estos compuestos fermentan, activados por las bacterias que habitan en nuestro sistema digestivo, creando metabolitos que pueden ser beneficiosos por su actividad antioxidante. El extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca) estudiado por nosotros contenía los compuestos antes mencionados (compuestos fenólicos, taninos y flavonoides).

(Doroteo et al. 2012, pág. 254-263) en sus estudios realizados han demostrado la capacidad antiinflamatoria en compuestos fenólicos, (Quiñones M, Miguel M & Aleixandre A, 2012; pág. 76-89), expresan de igual forma que los polifenoles brindan

efecto antiinflamatorio, debido a que inhiben los metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas y leucotrienos. (Surh Y, 2003; pág. 768-780) explica que en la intervención de los polifenoles supresores (curcumina, genisteína y resveratrol) en la fase de iniciación del proceso de carcinogénesis actúan bloqueando el aumento de los radicales libre de oxígeno, la activación de la glutatoperoxidasa, glutato reductasa y la inactivación de la glutatión S transferasa, en la fase de promoción bloquean la activación de oncogenes y la alteración del ciclo celular y en la fase de progresión bloquean la activación de la metaloproteasa, ciclooxigenasa 2, factor de necrosis tumoral, moléculas de adhesión y factores de angiogénesis.

Enciso & Arroyo (2011), mencionan que los flavonoides son antiinflamatorios en razón de que inhiben la prostaglandina endoperoxido sintetasa, (Velásquez & Posada, 2013) manifiestan que los flavonoides regulan funciones inmunes e inflamatorias de las células in vitro e in vivo. (Jiménez & Girbés 2013), afirman que los flavonoides y triterpenos contribuyen en el efecto antiinflamatorio debido a una inhibición de la prostaglandina sintetasa reduciendo el nivel de prostaglandinas en el proceso inflamatorio.

Diversos mecanismos de acción han sido propuestos para explicar la acción antiinflamatoria in vivo de los flavonoides aunque estos no se han comprendido exactamente, (Chaillou & Nazareno, 2006; pág. 8397-8402), explican que uno de los importantes mecanismos de acción es la inhibición de las enzimas que generan a los eicosanoides y están relacionadas con la funcionalidad de los vasos, tales como la fosfolipasa A2, las COX's y LOX's, lo cual reduce las concentraciones de prostanoïdes y leucotrienos, que están involucrados en variadas respuestas inmunológicas.

(Kim et al. 2004, pág. 229-245), en estudios realizados han mostrado que ciertos flavonoides, especialmente los derivados de flavonas, expresan su actividad antiinflamatoria al menos en parte por la modulación en la expresión de genes proinflamatorios como la COX-2, la iNOS y numerosas citosinas, compuestos que también inhiben a la cinasa de la tirosina citosólica y membranal. Las proteínas integrales de membrana, como la cinasa de la tirosina 3-monooxigenasa, están

involucradas en una variedad de funciones, tales como catálisis enzimática, transporte a través de membranas, transducción de señales que funcionan como receptores de hormonas y factores de crecimiento, y la transferencia de energía en la síntesis de ATP. La inhibición de estas proteínas resulta en la inhibición del crecimiento y la proliferación celular descontrolada. (Álvarez N. 2010) manifiesta que los sustratos de la cinasa de la tirosina parecen jugar un papel clave en la ruta de transducción de señales que regula la proliferación celular.

(Muñoz et al, 2012; pág. 481-495), explican que la capacidad antioxidante está ligada al proceso antiinflamatorio, actividad biológica dada por los compuestos fenólicos, flavonoides y coumarinas en diferentes grados (in vitro e in vivo), dado que estos ejercen su acción a través de la quelación de iones metálicos de transición que participan en la producción de radicales libres, el proceso de quelación se debe a que los flavonoides (flavonol, flavone, flavanone y familia flavane) contienen un grupo catecol en el anillo B, un grupo hidroxilo en el anillo C y una doble ligadura en los carbonos 2, 3 del anillo C. (González, Guerra, Maza & Cruz A, 2014; pág. 35-39), afirman que el efecto antioxidante también se explicaría, porque los flavonoides actúan como inhibidores naturales de la enzima adenosina deaminasa,

El granuloma provocado por carragenina 1 % se basa en la inducción de la inflamación por inyección sub cutánea de este mucopolisacàrido. Los modelos experimentales de inflamación son herramientas valiosas e indispensables para entender, entre otras cosas, la complejidad de la participación de diferentes mediadores en la respuesta inflamatoria in vivo. (Toledo C, 2014; pág. 2266-2270), explica que el óxido nítrico es un mediador de la inflamación que se produce en los macrófagos, células endoteliales y neuronas y se origina a partir de la L-arginina a través de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que desempeña un papel importante en los componentes vascular y celular de la respuesta inflamatoria y al ser vasodilatador relaja el músculo liso vascular, además de disminuir la agregación plaquetaria. (Kuhn et al. 2004; pag. 1-10), explican respecto al mecanismo molecular de los taninos, la inducción de apoptosis que provocan, apunta hacia una posible contribución de la inhibición de la actividad de la quimi tripsina del proteosoma.

El extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca) ha demostrado tener capacidad antiinflamatoria.

Se utilizaron dos fármacos estándares para comparar el efecto antiinflamatorio producidos por los extractos: la dexametasona (derivado de los corticoides) y el diclofenaco (antiinflamatorio no esteroideo), El efecto antiinflamatorio del Diclofenaco se puede observar en la prueba del látex, la media es marcadamente menor con respecto a la del control, se administraron tres niveles de dosis para evaluar el efecto mencionado, mediante el modelo de inflamación crónica por la carragenina 1 %, siendo el nivel menor (50 mg/kg de peso) el más efectivo. El mecanismo celular y molecular de la inflamación inducida por carragenina está bien caracterizado, la fase inicial del edema producido por la carragenina se relaciona con la producción de histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas y de ciclooxigenasa, la fase tardía induce una respuesta inflamatoria que se ha relacionado a la infiltración y liberación de otros mediadores derivados de neutrófilos.

La dexametasona afecta en sus valores a glóbulos blancos, neutrófilos segmentados, linfocitos, basófilos y eosinófilos. (Sequeira L, 2008). Los neutrófilos no solo proporcionan la capacidad de liberar moléculas inmunes, sino también de estimular otras células inmunitarias para liberar moléculas inmunes que ayudan a combatir con la inflamación crónica.

A la evaluación del extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca) frente a la inflamación crónica a través del modelo del granuloma inducido por carragenina en ratas, después de la administración del tratamiento se observa mayor disminución de la media en los segmentados 250 mg/kg y linfocitos y monocitos a 50 mg/kg, dosis en que reduce mejor los elementos formes de sangre (Tabla 6).

En la prueba de látex se aprecia que es menor en la concentración de 50 mg/kg, siendo la dosis que reduce más la inflamación (Tabla 7), en el exudado del granuloma se aprecia disminución de la media de hematíes y segmentados en la concentración de 50 mg/kg (Tabla 8), en la biopsia de piel, se aprecia disminución del proceso inflamatorio en la dermis a 250 y 750 mg/kg, en el tejido conectivo a 750 mg/kg y menor presencia de

polimorfonucleares a 250 y 750 mg/kg. En marcadores de biopsia de piel el mejor efecto se da a 750 mg/kg (Tabla 10).

En los procesos inflamatorios aumenta la permeabilidad vascular, migración de leucocitos y neutrófilos, los polimorfonucleares son las primeras células emigrantes que acuden a las áreas inflamadas, adhiriéndose a las células endoteliales, atraviesan la pared del vaso sanguíneo y emigran hacia el agente irritante. Se conoce que la quimiotaxis es estimulada por las sustancias del exudado inflamatorio: toxinas bacterianas, componentes del complemento C5 o leucotrienos: LT-B, fagocitos que engloban a los microorganismos y participan en la digestión intracelular, el pH del área inflamada se acidifica y las proteasas celulares inducen lisis de los leucocitos (Portilla E, Muñoz W & Sierra C, 2014). Existe una relación muy estrecha entre la composición fitoquímica de sustancias antioxidantes en las plantas y su acción antiinflamatoria, por cuanto se ha comprobado la relación existente entre las enfermedades inflamatorias con el estrés oxidativo y es conocida la relación existente entre las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (que provocan estrés oxidativo) con las enfermedades inflamatorias; por lo que extractos de plantas que presentan sustancias como flavonoides, polifenoles y tocoferol con capacidad antioxidante, en muchas ocasiones presentan efecto antiinflamatorio (García et al. 2002; pag. 214-216).

Las características histopatológicas de las muestras de piel del lomo de rata con inducción de granuloma por carragenina, demuestran que el extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca) tiene efecto antiinflamatorio, puesto que con el tratamiento del extracto de 750 mg/kg: se distingue discreta subepidermolisis, microlisis subdermica, epidermolisis, lisis regular sin alteración inflamatoria y zona de lisis subepidermica.

La dexametasona; fármaco estándar, como corticoide esteroideo altera las reacciones de los linfocitos reduciendo los niveles de IL1, IL6, FNT alfa, bloqueo de la fosfolipasa A2 con reducción de la lipooxigenasa y ciclooxigenasa, todos estos eventos le confieren un marcado efecto antiinflamatorio. Se ha reportado que algunos productos naturales

presentan efectos sobre la expresión de: citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8, GM-CSF and TNF-), enzimas mediadoras (MMP-3, MMP-13, iNOS y COX-2) y catabolitos (NO y PGE2). Esta actividad ha sido asociada con: la inactivación del NF-B, por la prevención de la fosforilación- degradación de IkBo la regulación de ciertos factores de transcripción, entre otros, lo cual constituye el mecanismo de acción de tales compuestos del proceso inflamatorio (Gómez H, Gonzalez K & Medina J, 2011; pág. 182-217). Por los hallazgos se podría inferir que el extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca) actuaría en forma similar, recomendándose mayores estudios para aclarar este posible mecanismo de acción.

Para determinar la acción analgésica del extracto etanólico de las hojas de *Muehlenbeckia volcánica* (mullaca), se utilizó el Carrete de Ruhnkorff, a la primera hora de inducido el dolor, en dosis de 750 mg/kg el efecto analgésico es mayor (Tabla 12), y a las ocho horas de inducido el dolor el efecto es mayor a 250 mg/kg, el mejor efecto analgésico es con la dosis de 250 mg/kg (Tabla 13). Los animales expresan su reacción de dolor al recibir la descarga mediante el lamido de sus patas.

Siendo la toxicidad aguda de una sustancia química los efectos adversos que se manifiestan tras la administración por vía oral de la sustancia, en nuestro estudio de toxicidad oral aguda no se observó cambios significativos en la ganancia o pérdida de peso, ni alteraciones patológicas en órganos ni tejidos, que pueden ser atribuidos a la administración del extracto. Debido a la ausencia de mortalidad o presencia de animales moribundos se puede afirmar que la DL 50 oral para el extracto es superior a 2000 mg/kg, calificándose así según la OMS como "NO TÓXICA". No apreciándose variación del peso de hígado según el modelo experimental; (Tabla 14), así como en el peso de riñón tampoco se observa variación (Tabla 15). En la evolución temporal de peso; la variación del peso corporal es nula en 2000 mg/kg, por cuanto el peso corporal se ha mantenido de manera similar al grupo control (Tabla 1, Figura 3).

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlincher - (mullaca) presenta actividad antiinflamatoria en la dosis de 50 mg/kg y eficiencia analgésica a las 8 horas y dosis de 250 mg/kg, actividades que se atribuirían a su contenido de flavonoides, taninos y compuestos fenólicos.
2. El extracto etanólico manifestó la reducción del granuloma inducido por carragenina en ratas.
3. El extracto etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlincher - (mullaca) no presentó signos de toxicidad durante 14 días hasta 2,000 mg/kg en ratones normales.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con trabajos de investigación clínicos que complementen los estudios realizados.
2. Incluir nuevos modelos experimentales para el estudio de enfermedades inflamatorias.
3. Avanzar los trabajos hasta una fase de implementación de formas farmacéuticas para uso oral como para uso externo.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Alvarez, N. (2010). Efectos saludables de Flavonoides. Estudio experimental in vitro e in vivo. Tesis doctoral. Universidad de Murcia.
- 2.- Arranz, S., Saura, S., Shaha, S. & Kroon, P. (2009). "High Contents of Nonextractable Polyphenols in Fruits Suggest That Polyphenol Contents of Plant Foods Have Been Underestimated". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009. 57 (16): p. 7298.
- 3.- Arroyo, J., Bonilla, P., Ráez, E., Barreda, A. & Huamán, O. (2010). Efecto quimioprotector de *Bidens pilosa* en el cáncer de mama inducido en ratas. *An. Fac. Med. V.71(3)*:153-160.
- 4.- Baquedano, L. Lamarca, M. Puig, F. & Ruiz, M. (2014). Enfermedad inflamatoria pélvica: un reto en el diagnóstico y tratamiento precoz. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol. Vol.79 (2)*:115-120.
- 5.- Bannura, G., Barrera, A. & Melo, C. (2014). Pioderma gangrenosa gigante de curso fulminante asociado a enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. Chil. Cir. Vol.66(3)*:259-263.
- 6.-Beltrán, M., Barrera, R., Díaz, R., Jaramillo, L., Larraín, C. & Valenzuela, C. (2014). Progresión de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con apendicitis. *Rev. Chil. Cir. Vol. 66(4)*:333-340.
- 7.- Casado, R., Land, A., Calvo, J., Terencio, D. & Calvo, M. (2010). Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Jungia paniculata*. *Pharm. Biol.* 2010; 48 (8):897-905.
- 8.- Chaillou, L. & Nazareno, M. (2006) New method to determine antioxidant activity of polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 8397-8402.
- 9.- Ciappini, M., Stoppani, F., Martinet, R. & Alvarez, M. (2013) Actividad antioxidante y contenido de compuestos fenólicos y flavonoides en mieles de tréboles, eucalipto y alfalfa. *Rev. Cienc. Tecnol. (19)*:45-51.
- 10.- Cortés, R., Bravo, A., Valdez, J., Cajero, M., Brett, F. & Baizabal, M. (2012). Papel de la glucógeno sintasa quinasa-3 beta en la respuesta inflamatoria causada por patógenos bacterianos *Journal of Inflammation*, 9: 23.

- 11.- Doroteo, V., Terry, C., Díaz, C., Vaisberg, A. & Rojas, R. (2012) Compuestos fenólicos y actividades antioxidante, antielastasa, anticolagenasa y fotoprotectora in vitro de *Myrciaria dubia* (camu camu) y *Caesalpinia spinosa* (tara). *Rev. Soc. Quím. Perú* V.78(4):254-263.
- 12.- Enciso, E. & Arroyo, J. (2011). Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de *Jungia rugosa* Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas. *An. Fac. Med.* V.72(4)231-237.
- 13.- Enciso et al. (2008). Efecto sobre la proliferación de fibroblastos y actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de plantas medicinales peruanas. *Científica. Vol.5.* 3-4
- 14.- Erazo, S., Muñoz, O., García, R., Lemus, I., Backhouse, N., Negrete, R., San Feliciano, A. & Delporte, C. (2002), Constituents and biological activities from *Muehlenbeckia hastulata*. *Z Naturforsch C.* Sep-Oct;57(9-10):801-4.
- 15.- Estrada, R., Ubaldo, D. & Araujo, A. (2012). Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud Ment Vol.35(5):*375-384.
- 16.- García, L., Rojo, D., García, L. & Hernández, M. (2002). Plantas con propiedades antiinflamatorias. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* v.21 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 214-216.
- 17.- Gómez, H., Gonzalez, K. & Medina, J. (2011). Actividad antiinflamatoria de productos naturales.. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 10 (3): 182 – 217.
- 18.- González, M., Guerra, G., Maza, J. & Cruz, A. (2014). Revisión bibliográfica sobre el uso terapéutico del ajo. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación;* 6(1): 35-39
- 19.- González, R., Ballester, I., López, R., Suárez, M., Zarzuelo, A., Martínez, O. & Sánchez de Medina, F. (2011) Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* Apr; 51(4):331-62.
- 20.- Granado, A. (2010) Estudios de los mecanismos de acción molecular de polifenoles de la dieta en cultivos celulares y animales de experimentación. Tesis de doctoral. Universidad complutense de Madrid Facultad de Biología Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I.

- 21.- Hoensch, H. & Reinhard, O. (2012). Anti-inflammatory effects of tea-flavonoids. *Dtsch. Med. Wochenschr. Dec;137(51-52):2738-40.*
- 22.- Hoensch, P. & Reinhard, O. (2011) Emerging role of bioflavonoids in gastroenterology: Especially their effects on intestinal neoplasia, *World J Gastrointest Oncol. 3(5): 71–74.*
- 23.- Ibarra, E. (2006). *Rev. Soc. Esp. Dolor* (2006). Una Nueva Definición de “Dolor. Un Imperativo de nuestros días. *Rev. Soc. Esp. Dolor V.13(2):65-72.*
- 24.- Izaguirre, R, (2014). Enfoque filosófico dialéctico-materialista de la investigación científica. *Rev Hum Med Vol.14 (1):127-144.*
- 25.- Jiménez, P. & Girbés, T. (2013). Determinación del contenido total de polifenoles en alimentos con el reactivo de Folin-Ciocalteu. *Prácticas de Fundamentos de Alimentación y Nutrición. Grado de Nutrición Humana y Dietética. Curso. Nutrición y Bromatología; Facultad de Medicina; Universidad de Valladolid.*
- 26.- Justil, H., Arroyo, J. & Valencia, J. (2010) Extracto etanólico de *Baccharis genistelloides* (carqueja) sobre el cáncer de colon inducido con 1,2-dimetilhidrazina en ratas. *An. Fac. Med. V.71 (2):88-96.*
- 27.- Kim, H., Son, K., Chang, H. & Kang, S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Pharmacol Sci. 2004a; 96(3): 229-245*
- 28.- Kuhn, D., Burns, A., Kazi, A. & Dou, Q. (2004). Direct inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway by ester bond-containing green tea polyphenols is associated with increased expression of sterol regulatory element-binding protein 2 and LDL receptor. *Biochim. Biophys. Acta 1682, 1-10.*
- 29.- Lara, E., Martín, O., Osorio, P., Barrera, L., Sánchez, J. & Bautista, S. (2014) Actividad antioxidante, composición nutrimental y funcional de flores comestibles de dalia. Instituto Politécnico Nacional, Centro de Desarrollo de Productos Bióticos. Carr. Yautepec-Jojutla km 6, Col. San Isidro, CEPROBI 8, Morelos, México.
- 30.- Li, E., (2015) El futuro de los productos andinos en la región alta y los valles centrales de los andes/plantas medicinales, *Andean Products High Plateau and Central Valleys. Pag. 3*

- 31.- Licastro, F., Candore, G., Lio, D., Porcellini, E., Colonna- Romano, G., Franceschi, C & Caruso, C. (2005). Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*.5;2:8.
- 32.- Lopez, M., Mongilardi, N. & Checkley, W. (2014). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica Vol.31(1)*:94-99.
- 33.- Luján, M., Sanchis, L., Suárez, P. & Medina, E. (2014). Indicaciones de la cápsula endoscópica en la enfermedad de Crohn. *Rev. Esp. Enferm. Dig. Vol.106 (1)*:37-
- 34.- Martinol, G. (1973), Estudio de Pigmentos Antraquinónicos en *Muechlenbeckia tannifolia* (tamnifolia) y *Muechlenbeckia vulcánica* (vulcanica). *Rev. Investigación, Ciencia y Naturaleza*. 14 (1): 2 – 10.
- 35.- Mellado, M., Madrid, A., Jara, C. & Espinoza, (2012). Antioxidant effects of *Muehlenbeckia hastulata* j. (polygonaceae) extracts. *J. Chil. Chem. Soc.*, 57, N° 3, 1301-1304
- 36.- Mellado, M., Madrid, A., Peña, H., López, R., Jara. C & Espinoza, L. (2013). Antioxidant activity of anthraquinones isolated from leaves of *Muehlenbeckia hastulata* (J.E.SM.) Johnst. (polygonaceae). *J. Chil. Chem. Soc. Vol.58(2)*:1767-1770.
- 37.- Morton, D. & Griffiths, P. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for assessment. *Vet Rec. 116*:431-6
- 38.- Muñoz, E., Rivas, K., Flavia, M., Mendoza, S., Reynoso, R. & Ramos, (2012). Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales. *Rev. Mex. Cienc. Agríc Vol.3 (3)*:481-495.
- 39.- National Research Council. (1996). Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC: National Academy Press.
- 40.- OMS. (2011) Sistema Globalmente Organizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA). Naciones Unidas. Nueva York. Ginebra, ST/SG/AC.10/30/Rev.4,115.
- 41.- Pan, M., Lai, C., Wu, J. & Ho, C. (2011). Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds. *Mol Nutr Food Res*;55:32–45.

- 42.- Portilla, E., Muñoz, W. & Sierra, C. (2014). Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. *Rev. Colomb. Cardiol. Vol.21(1):35-43.*
- 43.- Quiñones, M., Miguel, M. & Aleixandre, A. (2012). Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr. Hosp. Vol.27(1):76-89.*
- 44.- Reyes, D., González, J., Mohar, A. & Meneses, A. (2011) Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev. Soc. Esp. Dolor Vol.18(2):118-134.*
- 45.- Rodriguez, A., Oscar, E., Torrenegra, G., Ruben, D., Beltran, A., Stefani, Matulevich, P., Javier, A., Castrillon, C. & William, F. (2014). Metabolitos de baja polaridad en hojas de *Muehlenbeckia tamnifolia* (Kunth) Meisn. *Revista de Tecnología | Journal of Technology | Vol 13 | Número Especial | Págs. 95-108*
- 46.- Samudram, P., Rajeshwari, H., Vakusi, R., Geetha & Moorthi. (2008). Hepatoprotective activity of bi-herbal ethanolic extract on CCl₄ induced hepatic damage in rats. *Asian J. Biochem. 3(5): 308- 314.*
- 47.- Sanhueza, J. & Valenzuela, A. (2012). Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Rev Chil Nutr Vol. 39, (1), págs.: 71-85.*
- 48.- Sedgwick, A., Sin, Y., Edwards, J. & Willoughby, D. (1983). Increased inflammatory reactivity in newly formed lining tissue. *J Pathol. Dec; 4 (4):483-95*
- 49.- Sedgwick, A. & Lees, P. (1986). Comparison of air pouch sponge and pleurisy models of acute carrageenan inflammation in the rat. *Agents Actions; 18: 3-4.*
- 50.- Sequeira, L. (2008). Purpura trombocitopenica autoinmune (Caso Clínico y Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*
- 51.- Seyman, D., Inan, D., Nevgun, S. & Ogunc, D. (2014) Un brote epidémico de endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* secundario a angiografía coronaria. *Rev. Chil. Infectol. Vol.31(3):261-267.*
- 52.- Shigematsu, S. et al. (2003). Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent inflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. *Free Radic Biol Med., 34(7);10-7.*



- 53.- Sinche, Justo. (1956). Estudio Farmacognóstico y Farmacológico de *Muehlenbeckia volcánica* (Benth) “mullaca”. [Tesis de pregrado]. Univ. Nac. Mayor San Marcos. Lima-Perú.
- 54.- Somova, L., Shode, F., Ramnanan, P. & Nadar, A. (2003). Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol*, 84(2-3): 299-305.
- 55.- Solis, U. & García, V. (2014). Relación entre afecciones bucales y enfermedades reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología*. Vol 16(3):322-328.
- 56.- Surh, Y. (2003). Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat. Rev. Cancer*; 3:768-780.
- 57.- Toledo, C. (2014). Inflamación: mediadores químicos. *Rev. Act. Clin. Med V.43*:2266-2270.
- 58.- Torres, A. & Guinand, J. (2013). Efecto de la ingesta de dietas con tomate (*Lycopersicum esculentum*) y tomate de árbol (*Cyphomandra betacea* (Cav.) Sendtn) en los lípidos sanguíneos de ratas. *Rev. Chil. Nutr. Vol.40(4)*:376-382.
- 59.- Valenzuela, Y., Ramírez, C. & Bellolio, E. (2012). *Pustulosis subcórnea* (enfermedad de Sneddon-Wilkinson) Caso clínico. *Rev Med Chile*; 140: 633-636.
- 60.- Valenzuela, R., Tapia, G., González, M. & Valenzuela, A. (2011) Ácidos grasos omega-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. Chil. Nutr. N°3, Vol. 38, Septiembre*, págs: 356-36.
- 61.- Velásquez, S. & Posada, V. (2013) Actividad anti-inflamatoria in vitro de los extractos y fracciones obtenidas de la corteza interna de *Tabebuia chrysantha* (JACQ.) G.NICHOLSON. (Tesis pregrado). Universidad Tecnológica de Pereira Facultad de Tecnología Escuela de Química Grupo Polifenoles Pereira.
- 62.- Villalba, Ericka. (2014). Inflamacion I *Rev. Act. Clin. Med V.43*:2261-2265.
- 63.- Villalobos, J., Bazaldua, S., Hernández, J. & Campos, A. (2012). Tamponamiento cardiaco y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso. (2012). *Rev. Mex. Cardiol Vol.23 (3)*:151-158
- 64.- Yang, C. & Wang, X. (2010) Green tea and cancer prevention. *Nutr Cancer*;62:931–937.

- 65.- Zanazzi, D. (2014) Síndrome antifosfolipídico y afectación cardiovascular. *Insuf. Card. Vol.9(2)*,66-76.
- 66.- Zapata, S., Piedrahita, A. & Rojano, B. (2014). Capacidad atrapadora de radicales oxígeno (ORAC) y fenoles totales de frutas y hortalizas de Colombia. *Perspect Nut Hum Vol.16(1)*, 25-36.

ANEXOS

Anexo 1.

Constancia del Museo de Historia Natural UNMSM.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
MUSEO DE HISTORIA NATURAL

CONSTANCIA N° 057-USM-2006

LA JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (tallo y hojas) recibida de la Srta. **KATHERINE AMALIA ARAUCO PINAO**, estudiante de la Unidad de Post grado de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ha sido estudiada y clasificada como: ***Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher.**, y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: CARYOPHYLLIDAE

ORDEN: POLYGONALES

FAMILIA: POLYGONACEAE


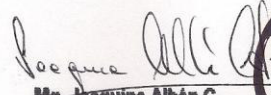
GENERO: Muehlenbeckia

ESPECIE: *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) Endlicher.

Nombre vulgar: "Mullaca"
Determinada por: **Mg. María I. La Torre.**

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 25 de Julio de 2006.



Mg. Joaquina Albán C.
JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS

ddb.

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Tel/s.: (511) 471-0117, 470-4471,
470-7918, 619-7000 anexo 5703
Fax: (511) 265-6819

e-mail: museohn@unmsm.edu.pe
http://museohn.unmsm.edu.pe

Anexo 2.

Glosario de términos

Especies reactivas de oxígeno (ERO): Moléculas muy pequeñas, altamente reactivas, ocasionado por la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada, se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular.

Neoangiogénesis: Formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los preexistentes.

Apoptosis: La apoptosis, es una forma de muerte celular programada que está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

Radicales libres: Es una molécula (orgánica o inorgánica), en general extremadamente inestable y, por tanto, con gran poder reactivo. Se puede sintetizar en el laboratorio, se puede formar en la atmósfera por radiación, y también se forma en los organismos vivos (incluido el cuerpo humano), por el contacto con el oxígeno, y actúan alterando las membranas celulares y atacando el material genético de las células, como el ADN.

Factores de transcripción: Es una proteína que participa en la regulación de la transcripción del ADN, pero que no forma parte del ARN polimerasa. Los factores de transcripción pueden actuar reconociendo y uniéndose a secuencias concretas de ADN, uniéndose a otros factores, o uniéndose directamente a la ARN polimerasa.

Moléculas de adhesión: Son glicoproteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, median la adhesión célula a célula o la adhesión de la célula con la matriz extracelular, fluctúan entre estados de alta y baja afinidad con sus respectivos ligandos, los que tienen características de especificidad para cada molécula de adhesión.



Figura 5.- Preparación del Extracto Etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) endlischer - (mullaca).



Figura 6.- Filtrado del Extracto Etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) endlischer - (mullaca).



Figura 7.- Marcha fitoquímica del Extracto Etanólico de *Muehlenbeckia volcánica* (Bentham) endlincher - (mullaca) con resultados positivos para compuestos fenólicos, taninos y flavonoides.



Figura 8.- Corte del lomo de la rata para comparar la actividad antiinflamatoria



Figura 9.- Vista de la zona dorsal y la nuca rasurada de la rata.



Figura 10.- Inducción de la inflamación utilizando la carragenina 1 %



Figura 11.- Administrando el tratamiento con el extracto de mullaca.



Figura 12.- Inducción del dolor utilizando el Carrete de Ruhnkorff



Figura 13.- Medida del impulso eléctrico



Figura 14.- Punción cardíaca.



Figura 15.- Prueba de látex en suero.



Figura 16.- Exudado de rata



Figura 17.- Prueba de elementos formes del exudado



Figura 18.- Selección de grupos de estudio.



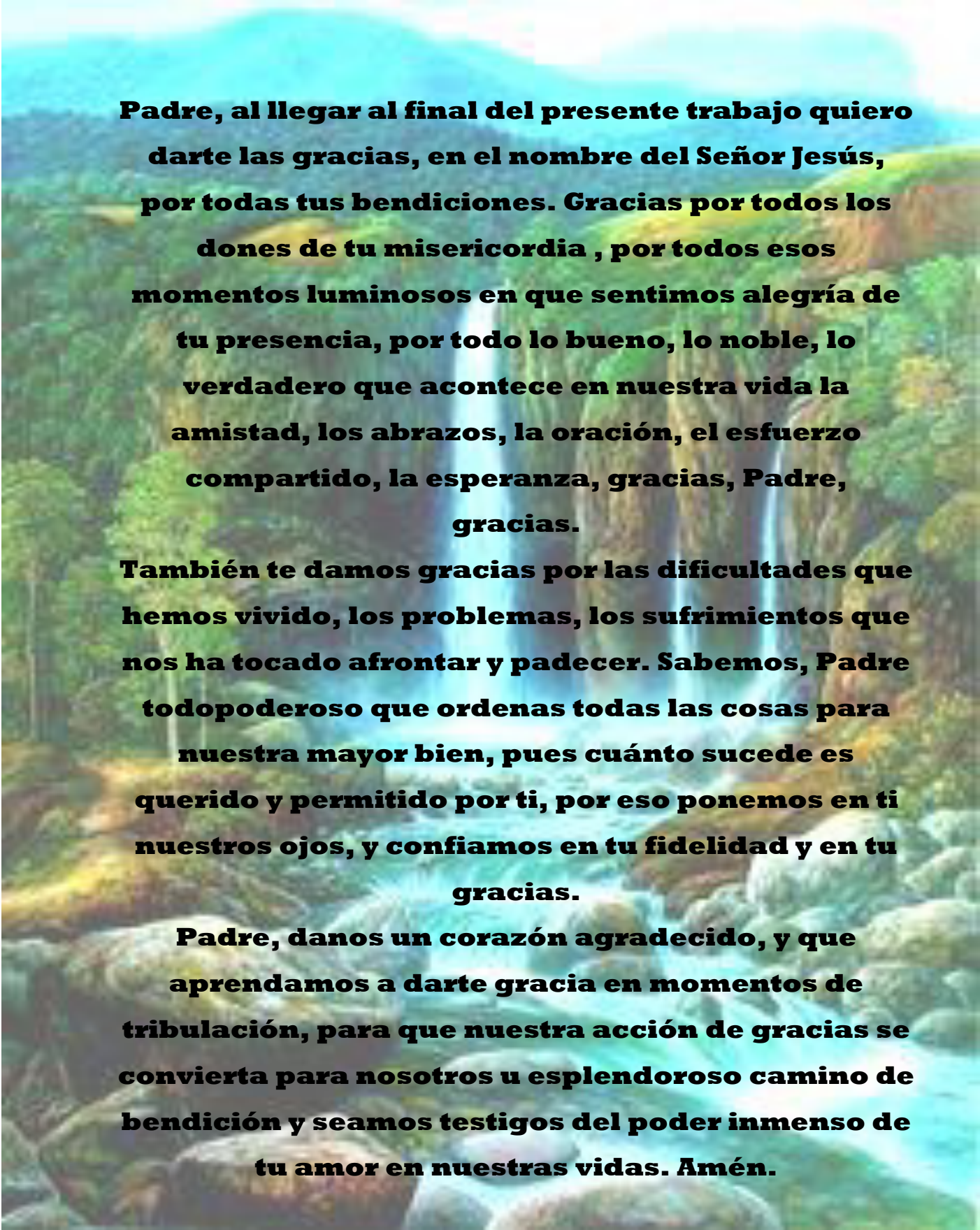
Figura 19.- Prueba de toxicidad en ratones el primer día.



Figura 20.- Control de peso de los ratones



Figura 21.- Evaluación del hígado y del riñón en el estado pos mortem del ratón



Padre, al llegar al final del presente trabajo quiero darte las gracias, en el nombre del Señor Jesús, por todas tus bendiciones. Gracias por todos los dones de tu misericordia , por todos esos momentos luminosos en que sentimos alegría de tu presencia, por todo lo bueno, lo noble, lo verdadero que acontece en nuestra vida la amistad, los abrazos, la oración, el esfuerzo compartido, la esperanza, gracias, Padre, gracias.

También te damos gracias por las dificultades que hemos vivido, los problemas, los sufrimientos que nos ha tocado afrontar y padecer. Sabemos, Padre todopoderoso que ordenas todas las cosas para nuestra mayor bien, pues cuánto sucede es querido y permitido por ti, por eso ponemos en ti nuestros ojos, y confiamos en tu fidelidad y en tu gracias.

Padre, danos un corazón agradecido, y que aprendamos a darte gracia en momentos de tribulación, para que nuestra acción de gracias se convierta para nosotros u esplendoroso camino de bendición y seamos testigos del poder inmenso de tu amor en nuestras vidas. Amén.



Debemos ser capaces
de irradiar alegría en
nuestra acciones.

Aspiremos de todo
corazón a que
ELLOS se sientan
AMADOS

Si los atendiésemos
con cara triste, no
haríamos más que
aumentar su
desesperanza.